

<p>94-183167/22 B07 (B04) NNSH 92.11.10 NIPPON SHINYAKU CO LTD *WO 9411031-A1 92.11.10 92JP-326102 (94.05.26) A61K 47/40 Mfg. cyclodextrin enclosure cpd. using multi-screw extruder - useful for heat-sensitive cpds. such as pharmaceuticals, vitamins (Jpn) C94-082986 N(AU BR CA FI HU JP KR NO NZ RU US) R(AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE) Addnl. Data: NAKAMICHI K, IZUMI S, FUKUI H 93.11.08 93WO-JP01614</p>	<p>B(4-C2B1, 6-D1, 11-C5, 12-M11H)</p> <p>large quantity, speedily and in high yield. The extruder is self cleaning, hence does not require chlorine cleansers, lessening the problem on treatment of waste.</p> <p>EXAMPLE Mixt. of indometacin (150g) and β-cyclodextrin (560g) was entered continually into a barrel of a twin-screw extruder at 40g/min. The extruder was set at 1st barrel 25°C, 2nd, 3rd, 4th and 5th barrel at 60°C, die (dia. 5mm, 1 hole) 60°C and the extrusion speed was 80 rpm. At the same time, H₂O was supplied via the supply hole at 10 ml/min continually for moulding treatment. The enclosed cpd. was obtained. (28pp1811JMDwgNo0/0)</p> <p>SR:JP03290158</p> <p>WO9411031-A</p>
<p>Mfg. of cyclodextrin enclosure cpd. is characterised in that a multi-screw extruder is used.</p> <p>USE The method allows the production of enclosure cpds in any form, e.g. flakes (which were difficult to produce by previous methods). The method is esp. useful for producing enclosure cpds of heat sensitive drugs, since it takes place at fairly low temp.</p> <p>ADVANTAGE The method produces high quality end cpds. using a smaller extruder compared to previously known methods, in</p>	

PCT

M/39152-US

世界知的所有権機関

国際事務局



4

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5 A61K 47/40	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/11031
		(43) 国際公開日 1994年5月26日 (26.05.94)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01614 (22) 国際出願日 1993年11月8日 (08. 11. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/326102 1992年11月10日 (10. 11. 92) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) (JP/JP) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 中道孝一 (NAKAMICHI, Kouichi) (JP/JP) 〒520-32 滋賀県甲賀郡甲西町北山台一丁目13-16 Shiga, (JP) 泉 正悟 (IZUMI, Shogo) (JP/JP) 〒621 京都府亀岡市西つじヶ丘美山台一丁目3-94 Kyoto, (JP) 福井 博 (FUKUI, Hiroshi) (JP/JP) 〒611 京都府宇治市小倉町老ノ木43-26-405 Kyoto, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		

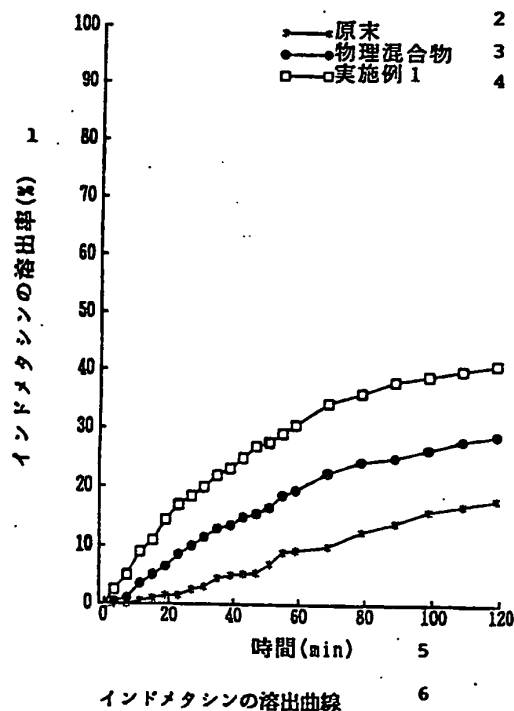
(54) Title : ENCLOSURE COMPOUND MANUFACTURING METHOD

(54) 発明の名称 包接化合物の製法

- 1 ... Elution rate (%) of indometacin
2 ... crude powder
3 ... physical mixture
4 ... Example 1
5 ... time (min)
6 ... Elution curve of indometacin

(57) Abstract

A method of manufacturing a high-quality enclosure compound simply, speedily and in large quantities at a time. The method comprises the use of a multi-screw, especially, a twin-screw extruder.



(57) 要約

本発明の目的は、簡易迅速に、しかも一度に大量に質の高い包接化合物を製造する方法を提供することにある。

本発明は、多軸型、特に2軸型エクストルーダーを使用して包接化合物を製造する方法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

包接化合物の製法

技 術 分 野

本発明は、シクロデキストリン包接化合物の製法に関する。

エクストルーダーは、主に食品分野で食品（穀類、タンパク、畜肉、魚肉等）の加工等に広く使用されているスクリュース式混練押出機である。

背 景 技 術

シクロデキストリン包接化合物（以下、単に「包接化合物」という）を製造する従来の方法としては、いわゆる飽和溶液法（例えば、Anal. Chem. Instr., 4, 117(1965)）、共沈法（例えば、Chem. Pharm. Bull., 23, 3062(1975)）、凍結乾燥法（例えば、Chem. Pharm. Bull., 23, 3062(1975)）、混練法（例えば、薬学雑誌、101, 360(1981)）、溶媒蒸発法（例えば、薬学雑誌、101, 360(1981)）、混合粉碎法（例えば、Chem. Pharm. Bull., 26, 3419(1978)）等がある。

しかしながら、上記従来法は、いずれも包接化合物を製造するのに長時間を要するという欠点がある。飽和溶液法及び共沈法では、主に包接化合物が沈澱するのに時間を要し、凍結乾燥法及び溶媒蒸発法では、主に水や有機溶媒等を除去するのに時間を要し、混練法及び混合粉碎法では、均質な包接化合物を得るために十分に混練等を行わなければならないからである。

また、上記従来法は、いずれもいわゆるバッチ式の方法であるた

め、一度に大量に包接化合物を製造するためには大掛かりな装置が必要である。そして、装置が大掛かりになればなるほど製造条件の設定が難しくなり、製造時間が長くなり、またバッチによって品質が異なってくる等の問題が生じうる。特に、飽和溶液法、共沈法、凍結乾燥法、及び溶媒蒸発法においては、水や有機溶媒等にシクロデキストリン及び薬物を溶解させるため、製造装置が大掛かりになりやすく、一度に大量に包接化合物を製造することが困難である。混練法及び混合粉碎法では、飽和溶液法等に比べれば大掛かりな装置は必要ないが、均一に混練又は混合粉碎を行うことが難しく、質の高いムラの少ない包接化合物を得ることが困難である。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、簡易迅速に、しかも一度に大量に質の高い包接化合物を製造する方法を提供することにある。

本発明者らは、連続して試料を処理することができるエクストルーダーを利用することにより、上記目的を達成しうることを見出し、本発明を完成した。

本発明の要旨は、包接化合物を製造するにあたって、多軸型エクストルーダーを使用したところにある。

以下、本発明を詳述する。

まず、エクストルーダーの主要部（試料を処理するところ）の機構について説明する。エクストルーダーの主要部は、バレルと呼ばれる筒、出口に相当するダイ、及びスクリューから構成されている。バレルは通常複数あり、その中をスクリューが貫通している。スクリューには、台形スクリュー、台形カットスクリュー、台形リバー

スカット、ボールスクリュウ、ニーディングパドル等のタイプがあり、その組合せは任意に行うことができる。エクストルーダーに送られた試料は、スクリュウによりバレル内を移動し、バレル内でスクリュウにより剪断、混合等の処理がなされ、ダイの細孔から目的物となって押し出される。通常、各バレル及びダイは独立して温度調節ができるようになっている。

エクストルーダーには、1本のスクリュウからなる1軸型エクストルーダーと2本以上のスクリュウからなる多軸型エクストルーダーがある。本発明では、多軸型エクストルーダーを用いるのが好ましい。多軸型は、複数のスクリュウが互いに干渉しあうので、試料薬物がスクリュウと一緒に共回りせず、また、複数のスクリュウの絡み合いによって物理的に高いエネルギーを発生させることができる。なお、本発明においては、多軸型の中、2軸型エクストルーダーを使用すれば十分に上記目的を達成することができる。

本発明においては、主に食品分野で使用されているエクストルーダーをそのまま使用することができる（特開平3-262461号公報、特開平4-63567号公報等）。

本発明の一態様として、例えば、シクロデキストリンと試料薬物との混合粉末を所定の温度に設定した多軸型エクストルーダー（以下、単に「エクストルーダー」という）に投入し、処理させることにより包接化合物を製造する方法を挙げることができる。

シクロデキストリンと試料薬物とをエクストルーダーで処理する前に混合する方法としては、ニーダーミキサー、V型混合機、二重円錐型混合機、立法体型混合機、リボン型混合機などの機械により

行う方法を挙げることができる。混合したシクロデキストリンと試料薬物とをエクストルーダーのバレル内へ投入するには、使用するエクストルーダーに装備されている原料供給機によることができるが、一定速度で粉粒体が供給できる装置であれば特に制限はない。かかる装置として例えば、スクリーフィーダー、テーブルフィーダー、ベルトコンベア式定量供給機、電磁フィーダーなどを挙げることができる。

本発明方法においては、シクロデキストリンと試料薬物とは、シクロデキストリンの種類、試料薬物の種類、使用するエクストルーダーの種類や機種等によって異なるが、 $1 : 0.5 \sim 1 : 10$ （試料薬物：シクロデキストリン（モル比））、好ましくは $1 : 1 \sim 1 : 4$ （試料薬物：シクロデキストリン（モル比））の比率で混合することができる。この範囲外でも本発明方法により包接化合物を製造することができる場合があり、その場合も本発明に含まれる。しかし、試料薬物 1 に対し、シクロデキストリンが 0.5 より少ないとシクロデキストリンに包接されない試料薬物の量が増え、また試料薬物 1 に対し、シクロデキストリンが 10 より多いと包接されていないシクロデキストリンの量が増え、いずれも好ましくない。

バレル内の内部温度（バレル及びダイの内部温度）は、試料薬物及びシクロデキストリンが分解しない範囲内で設定することができる、特に制限はない。具体的には 5°C から 300°C の範囲内で設定することができる。通常 $15 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で充分である。なお、各バレル及びダイの温度はすべて同じに設定する必要は必ずしもない。

スクリーアの回転数（処理速度）は、使用するエクストルーダー

の許容範囲内で設定することができる。一般にバレルの全長が長いエクストルuderほど回転数を上げることができる。

使用しうるスクリューの形状及び組合せは、特に制限なく選択することができる。なお、混練作用及び剪断作用の強いニーディングパドルという形状のパドルを1つ以上使用することが好ましい。

排出ダイの細孔の形状は、円形、楕円形、四角形、六角形等特に制限されることはない。細孔が円形の場合、その口径は、適宜設定することができる。例えば、0.5～5mm φのものを挙げることができる。

本発明に使用しうるシクロデキストリンとしては、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンは勿論のこと、これらシクロデキストリンの誘導体（例えば、メチル化シクロデキストリン（例えば、ジメチル- α -シクロデキストリン、ジメチル- β -シクロデキストリン、ジメチル- γ -シクロデキストリン、トリメチル- α -シクロデキストリン、トリメチル- β -シクロデキストリン、トリメチル- γ -シクロデキストリン等）、ヒドロキシアルキル化シクロデキストリン（例えば、ヒドロキシエチル- α -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- α -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン等）、分岐シクロデキストリン（例え

ば、グルコシル- α -シクロデキストリン、グルコシル- β -シクロデキストリン、グルコシル- γ -シクロデキストリン、マルトシル- α -シクロデキストリン、マルトシル- β -シクロデキストリン、マルトシル- γ -シクロデキストリン等)、エチル化シクロデキストリン(例えば、ジエチル- α -シクロデキストリン、ジエチル- β -シクロデキストリン、ジエチル- γ -シクロデキストリン、トリエチル- α -シクロデキストリン、トリエチル- β -シクロデキストリン、トリエチル- γ -シクロデキストリン、カルボキシメチルエチル- α -シクロデキストリン、カルボキシメチルエチル- β -シクロデキストリン、カルボキシメチルエチル- γ -シクロデキストリン等)など)、これらシクロデキストリンのポリマー(例えば、シクロデキストリンポリマーなど)、シクロデキストリン誘導体のポリマー等を挙げることができる。これらシクロデキストリンは、単品で使用することもできるが、二以上を併用して使用することもできる。

本発明に使用しうる薬物としては、シクロデキストリンで包接される薬物であれば特に制限はなく、例えば、インドメタシン、ケトプロフェン、イブプロフェン、ビルプロフェン、フルフェナミン酸、フェニルブタゾン、アロプリノール、ビフェニル酢酸等の非ステロイド性抗炎症剤、抗リュウマチ剤、プロゲステロン、テストステロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、ヒドロコチゾン、コーチゾン、トリアムシノロン、フルオシノロン、ベクロメタゾン、メドロキシプロゲステロン酢酸等のステロイド類、コデイン、アリメマジン等の咳止め剤、ジアゼパム、ニトラゼパム、テ

マゼパム、オキサゼパム、トリミプラミン、クロルプロマジン等のフェノチアジンの誘導体、ロラゼパン、メプロバメート、ゾピクロン、メタゼパム等の向精神薬、バルビタール、アモバルビタール、フェノバルビタール、ペントバルビタール等のバルビツール類、N-[2-(2(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルチオ)-フェニル]-4-ヘキシロキシベンズアミド等の抗アレルギー剤、抗喘息剤、ビタミンA、E、D群、K等のビタミン類、グリセオフルビン、テトラサイクリン、セファロスポリン、ペニシリン、半合成ペニシリン、メトロニダゾール、クロラムフェニコール、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸やナリジクス酸等のキノロン類等の抗菌剤、オメプラゾール等の鎮痙剤、抗分泌剤、ニフェジピン、プロパノール、レセルピン、トリアムテレン、プロスタグランジンE₁等の血管拡張剤、降圧剤、フェニトイン等の抗てんかん薬、トルブタミド等の血糖降下剤、ニセルゴリン等の脳機能改善剤、ベンズアルデヒド、ケイヒアルデヒド、p-アニスアルデヒド、l-メントール、d-カンフル等の精油成分等を挙げることができる。

本発明方法においては、予め適量の水又は適量の有機溶媒等をシクロデキストリンと試料薬物との混合物に加えて湿らせた状態又は懸濁状態でエクストルーダー処理を行うことができる他、適量の水又は適量の有機溶媒等をエクストルーダーに一般に装備されている供給孔（シリンダの内部と連結している）から連続して供給しながらエクストルーダー処理を行うことができる。本発明においては、

このようにして処理を行う方が好ましく、後者のように処理を行うのがより好ましい。水又は有機溶媒等の供給は、スクリュウ回転軸の負荷を軽減することによりエクストルーダー処理を円滑にし、また水等の供給によって質の高い包接化合物を得ることができる。

上記水又は有機溶媒等は、シクロデキストリンの種類、試料薬物の種類、加える水又は有機溶媒等の種類、処理速度、エクストルーダーの種類や機種等によって異なるが、混合粉末（シクロデキストリンと試料薬物）に対して5～300 %（V/W）、好ましくは10～200 %（V/W）の量を加えることができる。

上記有機溶媒としては、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、塩化メチレン、ベンゼン、*n*-ヘキサン、アセトン、シクロヘキサン、クロロホルム、アセトニトリル等を挙げることができる。水は単なる水のほか、生理食塩水等の等張化水、中性若しくは酸性若しくは塩基性緩衝液、アンモニア水等を用いることもできる。

本発明方法においては、エクストルーダーで処理された試料は、包接化合物となってダイの細孔から連続して固体、固融体又は液体の状態で押し出されてくるが、このダイの形状を適当に選択することにより、最終剤形に成型しやすい形態の包接化合物を直接得ることができる。また、これを必要に応じて乾燥や粉碎を行い、顆粒剤、カプセル剤、錠剤等に成型していくこともできる。

本発明方法によって製造された物が包接化合物であるかどうかの確認は、核磁気共鳴（NMR）スペクトル、赤外（IR）吸収スペクトル、示差走査熱量測定（DSC）、粉末X線回折等の機器分析による他、包接化合物の特徴や効果を示す溶解度や溶出率の測定、

バイオアベイラビリティ試験、光安定性試験等によっても行うことができる。

発 明 の 効 果

- ①本発明によれば、従来法に係る装置に比べ小さな装置（エクストルーダー）で含量均一性に優れた質の高い包接化合物を大量に、短時間に、しかも高い収率で製造することができる。
- ②本発明によれば、任意の形状の包接化合物を得ることができる。従って、従来法では困難であった小径円柱状やフレーク状の包接化合物も製造することができる。
- ③本発明によれば、比較的低い温度で包接化合物を製造することができるため、本発明方法は熱により分解しやすい薬物を包接化合物とする場合に特に有効な方法である。
- ④エクストルーダーはセルフクリーニング機構となっているためエクストルーダーのバレル内部は汚れにくく、洗浄が従来法に係る装置に比べ簡単である。そのため、塩素系等の洗浄溶媒の使用を必要とせず、或いは使用しても少量ですみ、排水処理等の問題を低減化させることができる。
- ⑤以上から本発明方法は、工業的に利用する場合に有利な方法であるといえることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較例、試験例を示して、本発明を更に詳しく説明する。なお、以下のバレルに付いている番号は、試料供給側（入口側）にあるバレルから昇順に付けている。

実施例 1

インドメタシン150gと β -シクロデキストリン（以下、「 β -CyD」という）560gの混合末を第1バレル温度25℃、第2、3、4、5バレル温度60℃、ダイ（口径5mm、1穴）温度60℃、押し出し速度80rpmに設定した2軸型エクストルuder（栗本鉄工所製、KEXN-30S-20型、以下同じ）のバレル内に40g/minの供給速度で連続して投入しつつ、同時に当該エクストルuderに装備されている供給孔から水を10ml/minの供給速度で連続して供給することにより成型処理を行い、包接化合物を得た。

実施例 2

水の供給速度を20ml/minとして実施例1と同様に処理し包接化合物を得た。

実施例 3

水の供給速度を30ml/minとして実施例1と同様に処理し包接化合物を得た。

実施例 4

ニフェジピン200gと β -CyD 660gの混合末を第1バレル温度25℃、第2、3、4、5バレル温度60℃、ダイ（口径3mm、1穴）温度60℃、押し出し速度80rpmに設定した2軸型エクストルuderのバレル内に45g/minの供給速度で連続して投入しつつ、同時に当該エクストルuderに装備されている供給孔から水を10ml/minの供給速度で連続して供給することにより成型処理を行い、包接化合物を得た。

実施例 5

水の供給速度を20ml/minとして実施例4と同様に処理し包接化合物を得た。

物を得た。

実施例 6

水の供給速度を30ml/minとして実施例 4 と同様に処理し包接化合物を得た。

実施例 7

N- [2- (2(1H-テトラゾール-5-イル) フェニルチオ) -フェニル] -4-ヘキシルオキシベンズアミド (以下、「化合物 A」という) 80g と α -シクロデキストリン (以下、「 α -CyD」という) 165g の混合末を第 1 バレル温度 25℃、第 2 バレル温度 70℃、第 3 バレル温度 90℃、第 4 バレル温度 100℃、第 5 バレル温度 100℃、ダイ (平形 5 mm×40mm) 温度 80℃、押し出し速度 150rpm に設定した 2 軸型エクストルーターのバレル内に 70g/min の供給速度で連続して投入しつつ、同時に当該エクストルーターに装備されている供給孔から水を 70ml/min の供給速度で連続して供給することにより成型処理を行い、包接化合物を得た。

実施例 8

化合物 A 80g と β -CyD 195g の混合末を実施例 7 と同様に処理し包接化合物を得た。

実施例 9

フェニトイン 100g と β -CyD 450g の混合末を第 1 バレル温度 25℃、第 2、3、4、5 バレル温度 40℃、ダイ (口径 1 mm、5 穴) 温度 35℃、押し出し速度 100rpm に設定した 2 軸型エクストルーターのバレル内に 10g/min の供給速度で連続して投入しつつ、同時に当該エクストルーターに装備されている供給孔から水を 10ml/min の供給

速度で連続して供給することにより成型処理を行い、包接化合物を得た。

実施例 1 0

ベンズアルデヒド20g と α -CyD 185gの混合末をすべてのバレル温度25℃、ダイ（口径1mm、5穴）温度25℃、押し出し速度120 rpm に設定した2軸型エクストルuderのバレル内に50g/min の供給速度で連続して投入しつつ、同時に当該エクストルuderに装備されている供給孔から水を10ml/minの供給速度で連続して供給することにより成型処理を行い、包接化合物を得た。

実施例 1 1

ベンズアルデヒド20g と β -CyD 215gの混合末を実施例 1 0 と同様に処理し、包接化合物を得た。

実施例 1 2

ベンズアルデヒド20g と γ -シクロデキストリン（以下、「 γ -CyD」という）245gの混合末を実施例 1 0 と同様に処理し、包接化合物を得た。

比較例 1

ニフェジピン50g と β -CyD 165gの混合末を水215ml と共にらいかい機（石川式攪拌搗潰機、型式16）に投入し混練した。そして、らいかい機を始動させてから10分、30分、1時間後に混練液を取出し、60℃の乾燥機中で乾燥させて得た混練物、及び3時間後にらいかい機を止め、容器ごと同様に乾燥し、容器の底面と側面にある混練物を溶解度測定用試料とした。

試験例 1

実施例 1 で得た包接化合物を乳鉢で粉碎したもの、及びインドメタシン原末を 0.1M のホウ酸ナトリウム緩衝液 (pH9.3、D20) に溶解したもののプロトン-NMR スペクトル (装置: Varian 社製 XL-2000 型、内部標準物質: テトラメチルシラン、12°C) を測定した。

表 1 ^1H -NMR による包接化の確認

プロトン	$\Delta\delta$, ppm *
2-CH ₃	0.06
4-H	0.08
6-H	0.37
7-H	0.52
2'-H	0.23
3'-H	0.16

* : $\Delta\delta$ = (実施例 1 の成形体 - インドメタシン 原末)

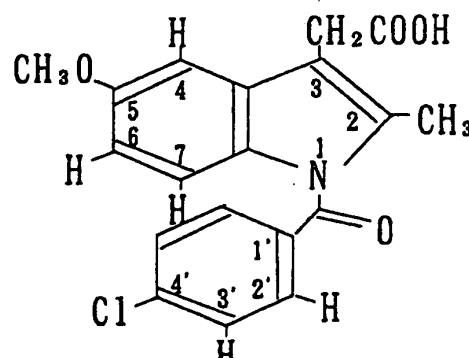


表 1 に示すように、実施例 1 で得た包接化合物のインドメタシンの ^1H -NMR は、原末のインドメタシンのものより低磁場側にシフトしていた。これにより本発明方法でシクロデキストリン包接化合物が形成されていることが確認できた。

試験例 2

実施例 1、2、3 でそれぞれ得た包接化合物を乾燥し、乳鉢を用いて粉碎した後、これらの溶解度を測定した。また、比較としてインドメタシン原末及び実施例 1、2、3 で使用したインドメタシンと β -CyD の混合末 (物理混合物) についても溶解度を測定した。溶解度は、各試料を共栓付試験管に一定量入れた後、精製水を加え、25°C の条件下で 24 時間振とうした後、0.45 μm のフィルターでろ過し、ろ液の 320nm における吸光度を測ることにより測定した。

表 2 インドメタシンの溶解度

検体	溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	増加比*
インドメタシン 原末	23.1	1.00
物理混合物	52.9	2.29
実施例 1	75.8	3.28
実施例 2	68.4	2.96
実施例 3	67.7	2.93

* : 原末の溶解度を 1 とした場合の比率

表 2 に示すように、実施例 1、2、3 で得た包接化合物の溶解度は、原末に比べ大きく、インドメタシンの包接化合物が十分に形成されていることが確認できた。

試験例 3

実施例 1 で得た包接化合物を乾燥し、これをロールグラニュレーター（日本グラニュレーター社製、GRN-1041型、以下同じ）を用いて解砕し、30メッシュ（ $500\mu\text{m}$ ）～42メッシュ（ $355\mu\text{m}$ ）範囲にあるものの溶出試験を行った。対照として、インドメタシン原末及び実施例 1 で使用したインドメタシンと β -C₆H₄D との混合末についても溶出試験を行った。溶出試験は、各試料からインドメタシン 20mg 相当量を秤取し、これを精製水 900ml に投入し、パドル法（パドル回転数 100rpm、測定波長 320nm、37℃）により行った。

図 1 に示すように、実施例 1 で得た包接化合物はインドメタシン原末や物理混合物に比べ速やかな溶出性を示した。従って、本発明方法によりインドメタシンのシクロデキストリン包接化合物が十分に形成されていることが確認できた。

試験例 4

実施例 4、5、6 及び比較例 1 でそれぞれ得た包接化合物を乾燥し、乳鉢を用いて粉碎した後、これらの溶解度を測定した。また、ニフェジピン原末及び実施例 4、5、6 及び比較例 1 で使用したニフェジピンと β -CyD の混合末（物理混合物）についても溶解度を測定した。溶解度の測定は、試験例 2 と同様に操作し 237nm の吸光度を測ることにより行った。

表 3 ニフェジピンの溶解度

検体	溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	増加比*
ニフェジピン原末	8.91	1.00
物理混合物	21.03	2.36
実施例 4	37.07	4.16
実施例 5	30.38	3.41
実施例 6	27.98	3.14
比較例 1 10min	19.69	2.21
30min	21.65	2.43
1hr	23.34	2.62
3hr(底面)	25.84	2.90
3hr(側面)	21.83	2.45

* : 原末の溶解度を 1 とした場合の比率

表 3 に示すように、実施例 4、5、6 で得た包接化合物の溶解度は、比較例 1 で得た包接化合物より大きく、優れたニフェジピンの包接化合物が形成されていることが確認できた。

試験例 5

実施例 4、5、6 で得た包接化合物を流動層造粒乾燥機（パウレック社製、ストレア 1 型、以下同じ）を用いて吸気温度 50°C で 40 分間乾燥し、これをフェザーミル（細川ミクロン社製、FM-1 型、以下同じ）を用いて解砕し、30メッシュ (500 μm) ~ 83メッシュ (180 μm) 範囲にあるものの溶出試験を行った。対照として、ニフェジピン原末及び実施例 4、5、6 で使用したニフェジピンと β -CyD

との混合末についても溶出試験を行った。溶出試験は、各試料からニフェジピン 9 mg相当量を秤取し、これを精製水 900ml に投入し、パドル法（パドル回転数 100rpm、測定波長 237nm、37℃）により行った。

図 2 に示すように、実施例 4、5、6 で得た包接化合物はニフェジピン原末や物理混合物に比べ速やかな溶出性を示した。従って、本発明方法によりニフェジピンのシクロデキストリン包接化合物が十分に形成されていることが確認できた。

試験例 6

実施例 4 で得た包接化合物を流動層造粒乾燥機を用いて吸気温度 50℃で 40 分間乾燥し、これをフェザーミルを用いて解砕し、30メッシュ（500 μ m）～83メッシュ（180 μ m）範囲にあるもの、及び実施例 4 で用いたニフェジピンと β -CyDとの混合末をゼラチン硬カプセル（サイズ 2 号）に充填し、これらを体重 10～11kg の雄性ビーグル犬に 1 頭あたりニフェジピン 20mg 相当になるよう経口投与し、血漿中のニフェジピン濃度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

表 4 ニフェジピンの速度論的パラメーター

	物理的混合物	実施例 4
C _{max} (ng/ml)	24±15	57±16
T _{max} (hr)	2.0±1.0	1.0±0
AUC _{0-8hr} (ng·hr/ml)	67±39	171±32

平均値±S.D. (n=3)

図 3 及び表 4 から明らかなように本発明方法で得た包接化合物は、バイオアベイラビリティーを改善させたことから、本発明方法によりニフェジピンのシクロデキストリン包接化合物が十分に形成されていることが確認できた。

試験例 7

実施例 7、8 で得た包接化合物を乾燥し、乳鉢を用いて粉碎した後、これらの溶解度を測定した。また、比較として化合物 A 原末及び実施例 7、8 で使用した混合末（物理混合物）についても溶解度を測定した。溶解度の測定は、試験例 2 と同様に操作し、259nm の吸光度を測ることにより行った。

表 5 化合物 A の溶解度

検体	溶解度 (μg/ml)	増加比*
化合物 A 原末	0.065	1.00
実施例 7		
物理混合物	5.05	77.7
エクストルダ処理	9.94	153
実施例 8		
物理混合物	0.960	14.8
エクストルダ処理	1.23	18.9

* : 原末の溶解度を 1 とした場合の比率

表 5 に示すように、実施例 7、8 で得た包接化合物の溶解度は、原末に比べ大きく、化合物 A の包接化合物が十分に形成されていることが確認できた。

試験例 8

実施例 9 で得た包接化合物を乾燥し、乳鉢を用いて粉碎した後、この溶解度を測定した。また、比較としてフェニトイン原末及び実施例 9 で使用した混合末（物理混合物）についても溶解度を測定した。溶解度の測定は、試験例 2 と同様に行ったが、吸光度測定前に pH11 のリン酸緩衝液で適宜希釈した後、230nm の吸光度を測った。

表 6 フェニトインの溶解度

検体	溶解度 ($\mu\text{g/ml}$)	増加比*
フェニトイン原末	26.8	1.00
物理混合物	302.6	11.29
実施例 9	471.7	17.60

* : 原末の溶解度を 1 とした場合の比率

表 6 に示すように、実施例 9 で得た包接化合物の溶解度は、原末に比べ大きく、フェニトインの包接化合物が十分に形成されていることが確認できた。

試験例 9

実施例 10、11、12 で得た包接化合物、及び実施例 10、11、12 で使用したベンズアルデヒドと各シクロデキストリンとの物理混合物の光安定性を調べた。測定方法は、各試料を酸素流通下、1000ルクスの蛍光灯を 2 時間照射し、高速液体クロマトグラフィー法により残存しているベンズアルデヒドを測ることにより行った。

表 7 ベンズアルデヒドの光安定性

検体	残存率 (%)
実施例 1 0	
物理混合物	34.8
エクストルダ-処理	95.5
実施例 1 1	
物理混合物	30.3
エクストルダ-処理	78.1
実施例 1 2	
物理混合物	39.9
エクストルダ-処理	65.7

表 7 に示すように、本発明方法により得られた包接化合物は物理混合物に比べ光に対して安定であった。従って、本発明方法によりベンズアルデヒドのシクロデキストリン包接化合物が十分に形成されていることが確認できた。

図面の簡単な説明

図 1 は溶出試験結果を表す。横軸は時間 (分) を、縦軸は溶出率 (%) をそれぞれ表す。-□- は実施例 1 で得た包接化合物の溶出曲線を、-●- はインドメタシン 20mg と β -C y D 75mg とを単に混合した物理混合物の溶出曲線を、-* - はインドメタシン原末の溶出曲線をそれぞれ表す。

図 2 は溶出試験結果を表す。横軸は時間 (分) を、縦軸は溶出率 (%) をそれぞれ表す。-○- は実施例 4 で得た包接化合物の溶出曲線を、-△- は実施例 5 で得た包接化合物の溶出曲線を、-□- は実施例 6 で得た包接化合物の溶出曲線を、- - はニフェジピン 9mg と β -C y D 30mg とを単に混合した物理混合物の溶出曲線を、-* - はニフェジピン原末の溶出曲線をそれぞれ表す。

図 3 はビーグル犬におけるニフェジピンの血漿中濃度推移を表す。横軸は時間（時間）を、縦軸はニフェジピンの血漿中濃度（ng/ml）をそれぞれ表す。－○－は実施例 4 で得た包接化合物を経口投与した場合の血漿中ニフェジピン濃度を、－＊－はニフェジピン 9mg と β -C y D 30mg とを単に混合した物理混合物を経口投与した場合の血漿中ニフェジピン濃度をそれぞれ表す。

請 求 の 範 囲

1. 多軸型エクストルーダーを使用することを特徴とするシクロデキストリン包接化合物の製法。

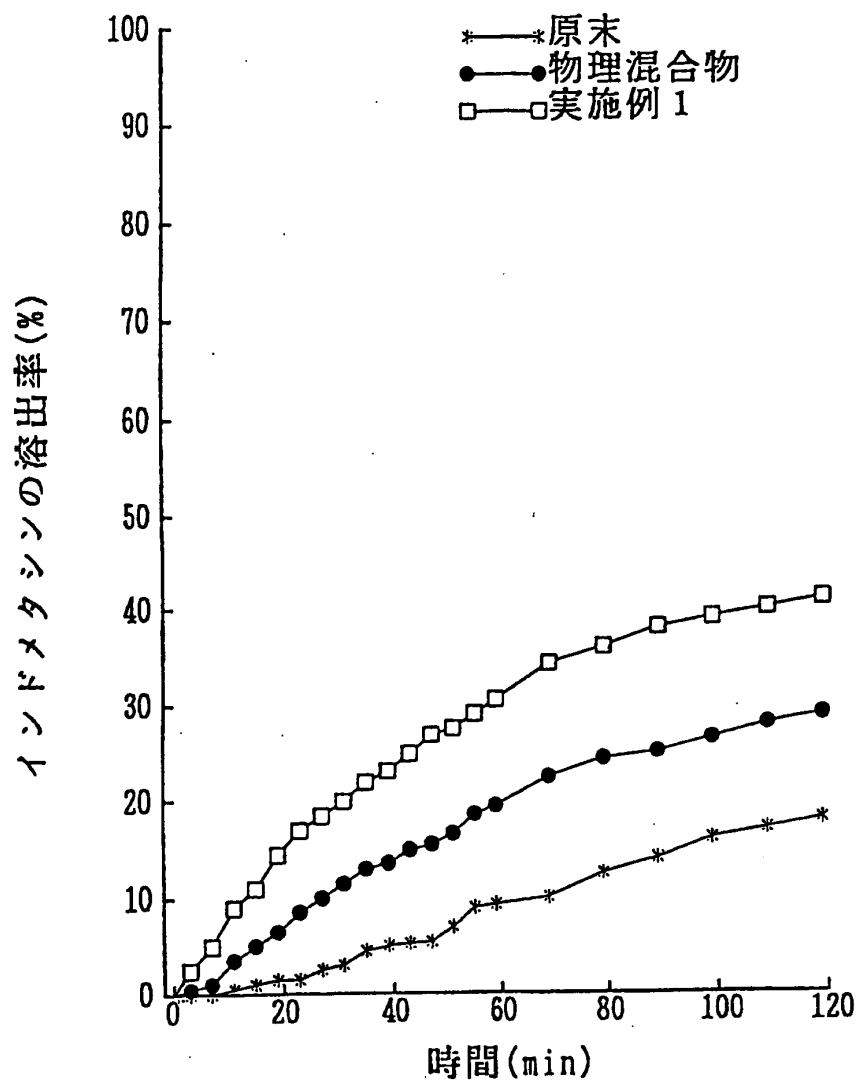


図1 インドメタシンの溶出曲線

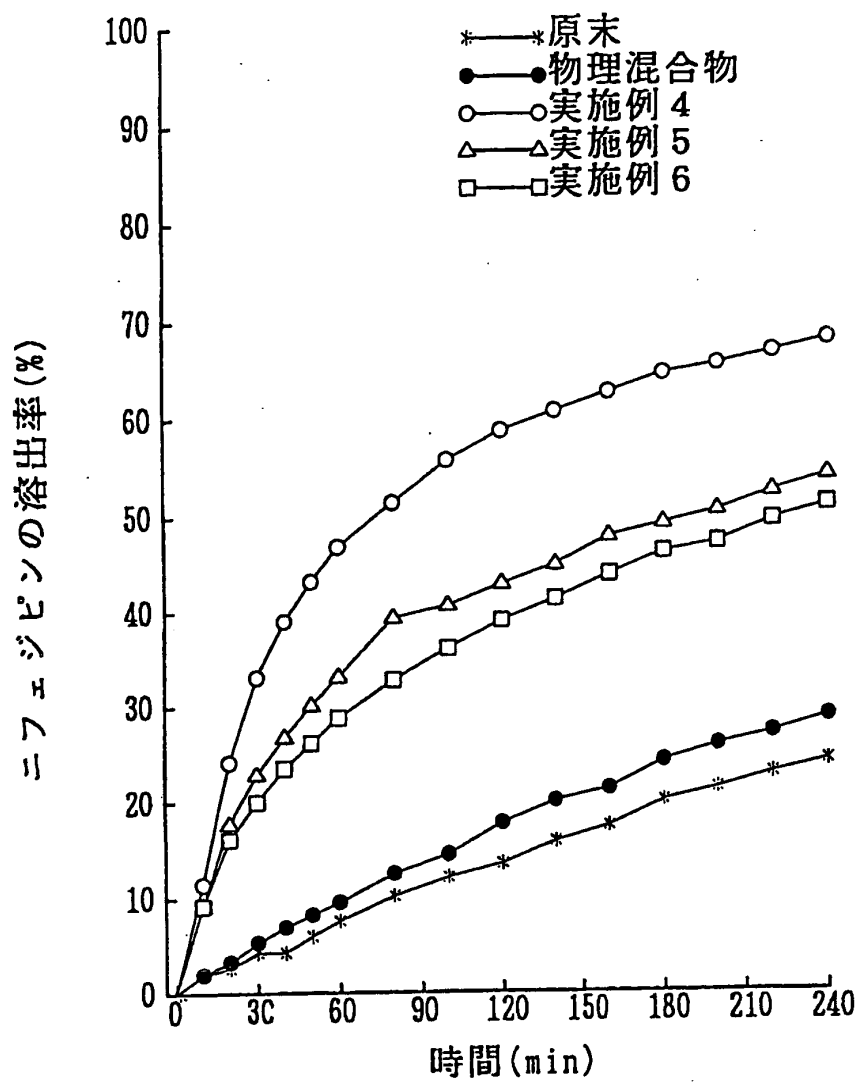


図2 ニフェジピンの溶出曲線

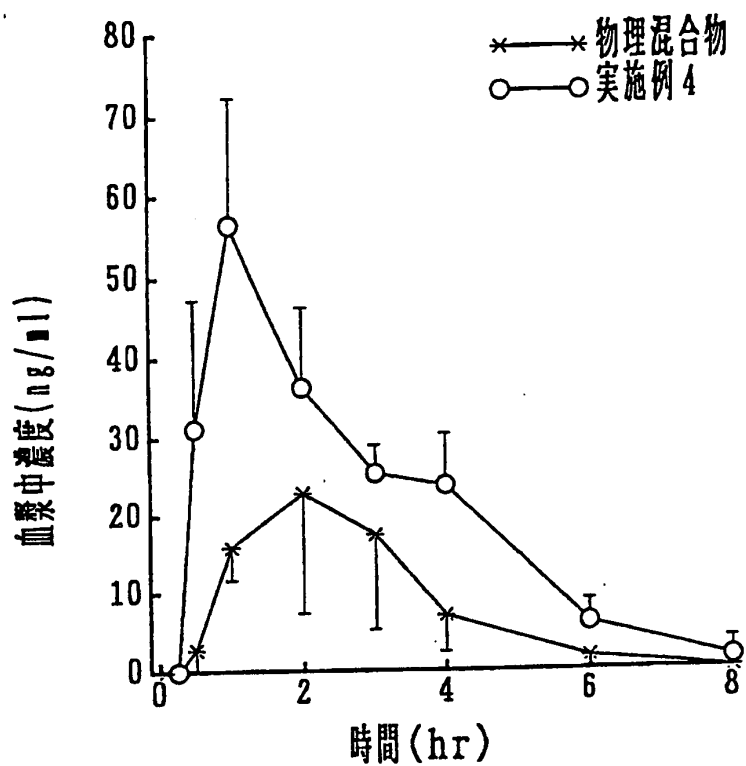


図3 イヌにおけるニフェジピンの血漿中濃度推移
平均値±S. D. (n=3)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/01614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁵ A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ A61K47/40, A23L1/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-290158 (Meiji Milk Products Co., Ltd.), December 19, 1991 (19. 12. 91), Lines 3 to 15, column 2, (Family: none)	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

• Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 5, 1994 (05. 01. 94)

Date of mailing of the international search report
January 25, 1994 (25. 01. 94)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A 61K 47/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A 61K 47/40, A 23L 1/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の 号
A	JP, A, 3-290158 (明治乳業株式会社), 19. 12月. 1991 (19. 12. 91), 第2欄, 第3行-第15行 (ファミリーなし)	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 01. 94

国際調査報告の発送日

25. 01. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙 二

4 C 7 4 3 3

電話番号 03-3581-1101 内線

3452